

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung kreislaufaktiver Pharmaka am Glaukomaug

von
Bergit Goßner
aus
Dillingen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Augenklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. E. Schreck

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung kreislaufaktiver Pharmaka am Glaukomaug

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Bergit Goßner

aus

Dillingen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg

Therapeutische Untersuchungen
über die Wirkung kreislaufwirksamer
Pharmaka am Glaukoma



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly
Referrent: Priv.Do. Dr. E. Genée
Korreferent: Prof. Dr. E. Schreck
Tag der mündlichen Prüfung: 26. 9. 1972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung und Fragestellung	1
B) Hauptteil	3
I. Versuchsanordnung	3
1. Die Versuchstiere	3
2. Die Narkose	3
3. Die Lagerung der Tiere	4
4. Die Blutdruckmessung	5
5. Das Meßgerät für die Blutdruckmessung	5
6. Die Augendruckmessung	5
7. Das Meßgerät für die Augendruckmessung	6
8. Die Druckregistrierung	7
9. Die experimentelle Erzeugung eines Glaukoms	8
10. Die statistische Auswertung der Kurven	9
II. Versuchsergebnisse	11
Hypertensin-Ciba	12
Arterenol	16
Suprarenin	19
Effortil	22
Lamuran	25
Priscol-Ciba	28
Catapresan	31
Coffein	35
C) Diskussion der Versuchsergebnisse	38
I. Methode der Druckmessungen	38
II. Experimentelle Erzeugung des Glaukoms	39
III. Die Einwirkung kreislaufaktiver Pharmaka auf das Glaukoma	40
IV. Eigene Versuchsergebnisse	41
D) Zusammenfassung	46
E) Literatur	48

A) Einleitung und Fragestellung

Glaukom ist eine Sammelbezeichnung für Krankheiten verschiedener Ätiologie, deren gemeinsames Kennzeichen die Steigerung des intraokulären Druckes ist. Zur Klärung der zum Teil noch ungeklärten Pathogenese werden verschiedene Wege beschritten.

Von Bedeutung sind Versuche der Erklärung über Stoffwechsel und Enzyme (DESVIGNES, GALIN, ORBAN, SPIERS), Erklärungen über die Bedeutung des osmotischen Druckes in Serum und Kammerwasser (DIETER, SUDA, WEIGELIN), nervöser Einflüsse und des Tonus der Augenmuskulatur.

Große Aufmerksamkeit wird seit über 60 Jahren dem Zusammenhang zwischen Blutdruck und Glaukom gewidmet. Wie bei allen sezernierenden Organen steht die Funktion des Ciliarkörpers in engem Zusammenhang mit dem Blutangebot. Es ist ein bestimmtes Minimum an Druck notwendig, um die Sekretion zu gewährleisten (BAILLIART). Außer der Produktion des Kammerwassers beeinflussen auch die Kammerwasserabflußwege und der episklerale Venendruck maßgeblich den intraokulären Druck. So fanden BAILLIART, COMBERG und WEINSTEIN bei zunehmendem Druck in den episkleralen Venen ein Ansteigen des Augeninnendruckes.

Die Schwankungen des intraokulären Druckes werden im Wesentlichen als Funktion von Änderungen des Blutdruckes betrachtet (ASCHER, PAU). COLLINS fand Druckschwankungen des Augeninnendruckes, die im Durchschnitt 10 % der auslösenden Blutdruckexkursionen betragen. Nach WESSELY macht der intraokuläre Druck jede Blutdruckänderung mit, wenn das Auge nicht direkt vom Versuch betroffen ist, z.B. durch Medikamente oder Nervenreize.

Ein Ansteigen des intraokulären Druckes mit dem Blutdruck soll dann erfolgen, wenn die Ursache der Blutdrucksteigerung eine Vermehrung des Minutenvolumens ist (NIESEL, RODENHÄUSER, WESSELY). Als wesentliches Bindeglied zwischen Blutdruck und Augendruck wird die Aderhautdurchblutung betrachtet (NIESEL, WESSELY).

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die Wirkung kreislaufaktiver Pharmaka auf das Glaukomaugue des Kaninchens zu untersuchen und die Ergebnisse nach statistischen Gesichtspunkten auszuwerten.

B) Hauptteil

I. Versuchsanordnung

1. Die Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden 2,5 - 3 kg schwere unvorbehandelte Kaninchen verwendet.

Der vordere Kammerwinkel des Kaninchens zeigt histologische und strukturelle Unterschiede zu dem des Menschen. Die bedeutendsten Unterschiede liegen im Trabekelwerk, das beim Kaninchen besser entwickelt ist. Die kollagenen Fasern sind viel feiner und nicht von elastischen Fasern umschlossen. Der Schlemmsche Kanal ist nicht als einzelner Kanal vorhanden, sondern eher als Serie von Kanälen, die einen Plexus bilden.

Trotz dieser anatomischen Unterschiede zeigt das Kaninchenauge eine starke funktionelle Ähnlichkeit, was es als Versuchstier rechtfertigt. Die Gefäßversorgung des Auges erfolgt wie beim Menschen über die arteria carotis interna, der Hauptabfluß vom Kammerwasser führt zu den episkleralen Gefäßen (RUSKELL).

2. Die Narkose

Als Narkotikum wurde das 1%ige Natriumpentobarbiturat, Nembutal, verwendet. Es wurde, wie die übrigen zu testenden Arzneimittel, über einen Katheter in eine Ohrvene injiziert. In Abhängigkeit vom Gewicht, erhielten die Tiere das Narkotikum mit physiologischer Koch-

salzlösung nach folgendem Schema verabreicht:

Gewicht in kg	2	3	4
Dosis in ml zur Narkoseeinleitung	$\frac{2}{5}$	$\frac{3}{5}$	$\frac{4}{5}$
Dosis in ml zur Narkoseweiterführung	$\frac{4}{5}$	$\frac{6}{5}$	$\frac{8}{5}$

Die erste Injektion erhielten die Tiere innerhalb einer Minute. Langsames Nachspritzen erfolgte unter Berücksichtigung der sehr unterschiedlichen Verträglichkeit und unter laufender Kontrolle der Reflexe. Ausreichende Narkosetiefe war erreicht, wenn sich das Tier widerstandslos in Rückenlage befestigen ließ. Um eine möglichst gleichbleibende Narkosetiefe und die völlige Unbeweglichkeit des Versuchstieres zu gewährleisten, mußte Nembutal in Abständen von 1-1,5 Stunden nachgegeben werden.

3. Die Lagerung der Tiere

Wir fixierten die Tiere gemäß den Erfordernissen der Versuchsanordnung, in Rückenlage an Kopf und Extremitäten.

4. Die Blutdruckmessung

Die Messung des arteriellen Blutdruckes erfolgte blutig in der rechten arteria femoralis. In die freipräparierte Arterie banden wir eine Kanüle ein, die in Verbindung mit einem mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Schlauch der Druckübertragung diente. Der Polyäthylenkatheter sollte möglichst die natürliche Verlaufsrichtung des Gefäßes fortsetzen. Um eine Gerinnung in dem relativ engen Schlauchsystem zu vermeiden, versetzten wir die physiologische Kochsalzlösung mit Heparin.

5. Das Meßgerät für die Blutdruckmessung

Als Meßgerät stand die Schwarzer Druckkammer, ein photoelektrischer Druckwandler zur Verfügung. Die Druckkammer ist verwendbar in einem Meßbereich zwischen -30 bis +300 mmHg.

Die Volumenverschiebung beträgt:

$$\text{ca. } 0,1 \text{ mm}^3 / 300 \text{ mmHg.}$$

Der obere Frequenzbereich des Druckwandlers liegt bei ca. 300 Hz.

6. Die Augendruckmessung

Die Messung des Augendruckes erfolgte über eine Kanüle in der vorderen Augenkammer. Zur Fixierung des Bulbus diente eine Zügelnaht durch den musculus rectus

superior. Die Kanüle führten wir vom Limbus her ganz flach ein, um eine Reizung der Iris zu vermeiden. Die Druckschwankungen, die über einen mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Druckkanal übertragen werden, bewirken eine Kapazitätsänderung des Kondensators, die dann in einen elektrischen Impuls umgewandelt wird. Es können Druckstärken von 0 - 300 mmHg registriert werden.

7. Das Meßgerät für die Augendruckmessung

Zur Augendruckmessung verwendeten wir das Hansenmanometer. Es ist ein Elektromanometer, bestehend aus Druckkammer und Oscillator, der durch ein Kabel mit dem Verstärker und einem Meßinstrument verbunden ist. Die technischen Grundlagen dieses Gerätes, konstruiert für die Messung physiologischer Drucke, gehen auf Professor HANSEN zurück.

8. Die Druckregistrierung

Die Aufzeichnung der Kurven erfolgte durch einen Physiographen über 4 Kanäle. Kanal I zeichnete mit einer Empfindlichkeit von 1 mV die Pulsationskurve des Blutdruckes auf, Kanal II registrierte mit einer Empfindlichkeit von 50 mV den Blutdruck. Die Aufzeichnung der Pulsationskurve des Augendruckes auf Kanal III und des Augendruckes auf Kanal IV erfolgte analog. Die Kurven wurden mit einer Papiergeschwindigkeit von 3 cm pro Minute aufgezeichnet.

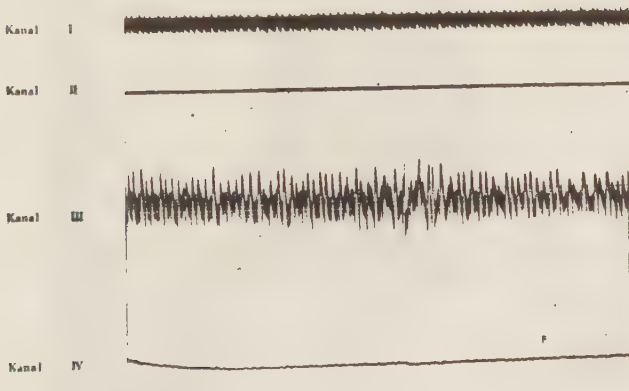


Abb. 1: Kanal I : Pulsationskurve des Blutdruckes,
Kanal II : Blutdruckkurve,
Kanal III : Pulsationskurve des Augendruckes,
Kanal IV : Augendruckkurve



Abb. 2: Narkotisiertes Versuchstier während der Registrierung des intraokulären Druckes und des arteriellen Blutdruckes

9. Die experimentelle Erzeugung eines Glaukoms

Die Ursache des Primärglaukoms beim Menschen wird vorwiegend als Folge eines erhöhten Abflußwiderstandes im Kammerwinkel angesehen (LUNTZ). Da das Bestreben des Tierversuches darauf hinzielt, mit der experimentell gesetzten Krankheit der Erkrankung beim Menschen möglichst nahe zu kommen, war es das Bestreben vieler Tierversuche eine teilweise Blockade des Kammerwinkels zu erzielen, entweder im Bereich des Maschenwerks der Trabekel oder der episkleralen Venen.

ISHIKAWA (1930) injizierte Paraffin, Pigment oder zerkleinertes Kopfhaar in die Vorderkammer.

ACCARDI (1932) erzielte Erfolge mit der Injektion von Vitalfarbstoffen und kolloidal gelösten Metallen.

NIESEL (1962) erzeugte durch Injektion von 0,1 ml Tusche ein experimentelles Glaukom.

PRIESTLY (1968) gelang die Erzeugung eines Glaukoms bei Kaninchen durch Injektion fein pulverisierter Körnchen in die Vorderkammer.

Für unsere Versuche verwendeten wir normotone Kaninchen, deren intraokulär gemessener Druck zwischen 16 - 20 mm-Hg lag. Zur Erzeugung eines funktionellen Glaukoms injizierten wir 0,1 ml Tusche über eine Nadel Nr.24 in die Vorderkammer. Die Nadel beließen wir im Auge, um ein Ausfließen von Kammerwasser zu vermeiden. Man geht von der Annahme aus, daß die relativ großen Tuschepartikel das Maschenwerk der Trabekel partiell verlegen. Je länger der ungenügende Kammerwasserabfluß anhält, desto mehr vermindert sich der Sog und umso stärker ist die intraokuläre Drucksteigerung (FRITZ). Unmittelbar nach der Injektion erfolgte eine rasch vorübergehende überschießende Reaktion (EISENLOHR und LANGHAM 1962), die

von MOSES in der Diskussion der Arbeit von EISENLOHR und LANGHAM 1962 entweder auf eine langsame Dehnung der Augenhüllen zurückgeführt wird, oder auf die Zeit, die das Auge benötigt, um Blut aus dem Auge zu pressen oder auf beide Mechanismen (HETLAND-ERIKSEN). Diese Reaktion warteten wir zunächst ab und begannen mit den Versuchen erst, wenn der Druck einige Zeit lang auf einem konstanten Wert blieb.

10. Die statistische Auswertung der Kurven

Die Zeitskala beginnt bei der ersten erkennbaren Veränderung einer Druckkurve. Zur Auswertung verwendeten wir das erste Maximum bzw. Minimum nach erfolgter Injektion, das Wiedererreichen des Ausgangswertes falls vorhanden und das bisweilen darauffolgende Absinken oder Wiederansteigen der Druckkurven. Wegen der stark unterschiedlichen Ausgangswerte erwies es sich als zweckmäßig, den Ausgangswert gleich 100 % zu setzen und die Druckschwankungen in Prozenten auszudrücken. Die Fehlerrechnung soll Einblick geben über das Ausmaß der Streuung und die Signifikanz der Werte.

Methode der Fehlerrechnung

- a) Der Mittelwert ist das arithmetische Mittel aller Meßwerte:

$$\text{Mittelwert} = m = \frac{\sum x_i}{n}$$

- b) Der absolute Fehler ist die Differenz jedes einzelnen Meßwertes zum Mittelwert.

$$\text{Absoluter Fehler} = \Delta x_i = m - x_i$$

- c) Der mittlere Fehler des Meßwertes sagt aus über die Genauigkeit des Mittelwertes.

$$\text{Mittlerer Fehler} = \sigma = \sqrt{\frac{\sum \Delta x_i^2}{n - 1}}$$

$$\text{Das Ergebnis lautet: } m \pm \sigma$$

- d) Der mittlere Fehler des Mittelwertes:

$$\sigma = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Innerhalb der 3σ Grenze sind 99,7 % aller Einzelwerte erfaßt. Die Frage nach signifikanten Unterschieden zweier Meßreihen wird durch die 3σ Grenze beantwortet. Zwei Meßreihenergebnisse $m_1 + \sigma_1$ und $m_2 + \sigma_2$ sind signifikant verschieden, wenn die Differenz der beiden Mittelwerte $m_1 - m_2$ größer ist als $3\sigma_1$ oder $3\sigma_2$.

II. Versuchsergebnisse

Getestet haben wir den Einfluß folgender kreislaufaktiver Pharmaka auf das Glaukomaug:

Pressorische Pharmaka:

Hypertensin

Arterenol

Suprarenin

Effortil

Dilatorische Pharmaka:

Lamuran

Priscol

Catapresan

Coffein

Hypertensin-Ciba (Angiotensinamid)

Pharmakologie

1. Entstehung

Angiotensin ist die wirksamste bekannte vasokonstriktorische und blutdrucksteigernde Substanz. Der körpereigene Wirkstoff wird im Gegensatz zu anderen Hormonen nicht von einer inkretorischen Drüse sezerniert, sondern durch ein Enzym, Renin, aus Plasmaeiweiß abgespalten und freigesetzt. Angiotensin ist ein Polypeptid, das durch Renin, einem proteolytischen Enzym, aus Angiotensinogen im Plasma freigesetzt wird.

2. Abbau

Angiotensin wird im Organismus rasch abgebaut. Trypsin, Chymotrypsin, Leucin-Aminopeptidase zerstören seine Aktivität. Das Peptid wird noch von weiteren Enzymen angegriffen und diese Summe der Angiotensin zerstörenden Aminopeptidasen im Plasma bezeichnet man mit dem Sammelbegriff: Angiotensinase.

3. Wirkungsmechanismus

Angiotensin II scheint auf zweifache Weise zu einer Blutdrucksteigerung zu führen (BICKERTON und BUCKLEY):

a) Peripher

Es kontrahiert generell die glatte Muskulatur, die Gefäßmuskulatur spricht am stärksten darauf an. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes. Die Kontraktion der Venen ist gering, das Blutreservoir in den Venen wird dadurch nicht entleert (FÜLGRAFF). Angiotensin II hat eine vaso-kompressorische Komponente, die, im Gegensatz zu Noradrenalin nicht sympathische α -Rezeptoren stimuliert (EAKINS).

b) Central

Aufgrund einer Stimulierung centraler sympathischer Strukturen kommt es zu peripheren sympathischen Aktionen, die durch Anwendung sympathicolytischer Substanzen blockiert werden.

Der größte Teil der Angiotensinwirkung ($2/3$) wird durch Abgabe von Noradrenalin hervorgerufen und gleicht somit der indirekt sympathicomimetischen Tyraminwirkung. Nach Erschöpfung der Noradrenalinvorräte durch Reserpin oder Tyramin, nach Hemmung der Noradrenalinabgabe durch Cocain oder nach Beseitigung der Wirkung von freigesetztem Noradrenalin durch das α -Sympathicolyticum Pentolamin, bleibt eine Restwirkung erhalten, die als Angiotensineigenwirkung anzusehen ist. Diese Eigenwirkung läßt sich durch β -Sympathicolytica nicht beeinflussen (SCHÜMANN und GÜTHER).

4. Narkose und Angiotensinwirkung

Die Blutdruckhöhe stellt eine geregelte Größe dar, die centralnervalen und peripheren Einflüssen unterliegt. Von Angiotensin II ausgelöste Gegenregulationen können abhängig von der Narkosetiefe verschieden sein (BOCK).

Die Steigerung des arteriellen Blutdruckes und des peripheren Widerstandes sind in der Narkose geringer (WALLACE et al.).

5. Abhängigkeit der Reaktion von der Dosis

Eine lineare Blutdruckreaktion bei steigender Dosis wurde im Tierversuch (TNITSCHKOFF et al.) und 1961 auch für den Menschen beschrieben (GROSS).

Eigene Versuchsergebnisse

Dosis: 0,1 mg/Tier

Gewicht der Kaninchen: 2,5 - 3 kg

Zahl der Kaninchen: 5

Zahl der Messungen: 12

Wirkung auf den arteriellen Blutdruck

Innerhalb von 23 ± 15 sec erfolgte ein Anstieg des arteriellen Blutdruckes um $16,2 \pm 7,2$ % des Ausgangswertes, der im Durchschnitt $107 \pm 20,8$ mmHg betrug. Der Ausgangswert wurde nach 390 ± 85 sec wieder erreicht und abgesehen von zwei Ausnahmen nicht unterschritten.

Wirkung auf den intraokulären Druck

Der intraokuläre Druck erhöhte sich innerhalb von 22 ± 6 sec nach der Injektion um $67 \pm 17,2$ % des Ausgangswertes, der im Mittel $45 \pm 9,7$ mmHg betrug. Der Ausgangswert wurde nach durchschnittlich 297 ± 202 sec erreicht. Nach 423 ± 155 sec wurde der Ausgangswert um $-5,4 \pm 15,1$ % unterschritten.

Zusammenfassung

Die Höhe des Anstieges bei Blutdruck und Augendruck verhält sich wie 1:4 und ist somit bei beiden Drucken signifikant verschieden. Der zeitliche Ablauf beider Reaktionen ist hingegen synchron.

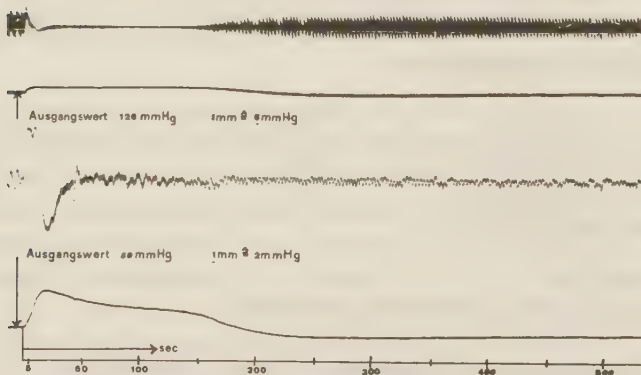


Abb. 3: Hypertensin Druckkurven

Ausgangswert des Augendruckes: 50 mmHg

Ausgangswert des arteriellen Blutdruckes:

126 mmHg

Arterenol
(Noradrenalin)

Pharmakologie

1. Entstehung

Der Aufbau erfolgt enzymatisch aus L-Tyrosin über L-Dihydroxyphenylalanin und Dopamin zu (-)Noradrenalin. Es gehört zur Gruppe der Katecholamine. Physiologisch vorkommend und wirksam sind die (-)Isomeren. Noradrenalin läßt sich nicht nur aus sympathischen Nerven und Ganglien isolieren, sondern auch aus dem Nebennierenmark und aus den vegetativen Zentren des Hirnstammes, insbesondere dem Hypothalamus (LÜLLMANN).

2. Inaktivierung

Die Inaktivierung von Noradrenalin erfolgt entweder durch Ablagerung in Geweben oder durch fermentativen Abbau. Der quantitativ wichtigste Schritt im enzymatischen Abbau erfolgt durch die Brenzkatechin-o-Methyltransferase, einem Enzym, das die in Stellung 3 am Ring befindliche OH-Gruppe methyliert. Diese Substanz, die bereits pharmakologisch unwirksam ist, wird dann durch eine Aminoxydase desaminiert (RAPOPORT).

3. Wirkung

Noradrenalin hat Überträgerfunktion an den Endigungen der postganglionären Fasern des Sympathicus. Bereits in kleinen und mittleren Dosen erhöht es außer dem

systolischen auch den diastolischen Blutdruck, was durch eine fast allgemeine Verengung der Gefäße, auch der Muskelgefäße und der dadurch bedingten Widerstandserhöhung erklärt wird. Die Blutgefäße des Gehirns werden verengt, so daß bei gleichzeitig gesteigertem Blutdruck die Hirndurchblutung gleich bleibt.

Eigene Versuchsergebnisse

Dosis: 0,1 ml/Tier

Gewicht der Kaninchen: 2,25 - 2,5 kg

Zahl der Kaninchen: 5

Zahl der Messungen: 15

Wirkung auf den arteriellen Blutdruck

Der Ausgangswert betrug 119 ± 11 mmHg. Innerhalb von 6 ± 3 sec nach der Injektion, kam es zu einer Steigerung des arteriellen Druckes um 15 ± 7 %. Der Ausgangswert wurde nach 254 ± 15 sec wieder erreicht. Nach 330 ± 109 sec wurde er um 10 ± 6 % unterschritten.

Zusammenfassung

Der prozentuale Anstieg von arteriellem Blutdruck und i.o. Druck verhält sich signifikant verschieden (wie 1:4). Auch der zeitliche Ablauf beider Druckanstiege ist signifikant verschieden. Der Ausgangswert beider Drucke wird zu signifikant verschiedenen Zeiten erreicht. Ebenfalls signifikant verschieden ist der darauf folgende Druckabfall. Dieser Ablauf ist jedoch bei beiden Drucken synchron.

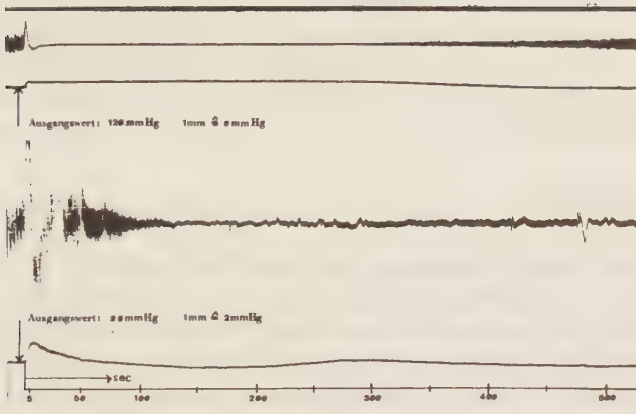


Abb. 4: Arterenol Druckkurven

Ausgangswert des Augendruckes: 26 mmHg

Ausgangswert des arteriellen Blutdruckes: 120 mmHg

Suprarenin
(Adrenalin)

Pharmakologie

1. Entstehung

Der Aufbau erfolgt analog dem des Noradrenalin, aus dem es durch Methylierung am Stickstoff entsteht. Es gehört zur Gruppe der Katecholamine, physiologisch vorkommend und wirksam sind die (-)Isomeren. Adrenalin findet sich außer im Nebennierenmark noch verstreut in chromaffinen Zellen in verschiedenen Geweben.

2. Inaktivierung

Die Inaktivierung erfolgt entweder durch Ablagerung in Geweben oder fermentativ analog dem Abbau des Noradrenalin.

3. Wirkung

Adrenalin hat zusammen mit Noradrenalin Überträgerfunktion im sympathischen Nervensystem. Die Methylgruppe am Stickstoff ist verantwortlich für die Wirkung auf die β -Rezeptoren, wie aus dem Unterschied der Effekte von Noradrenalin und Adrenalin hervorgeht.

Wirkung auf das Gefäßsystem

Adrenalin wirkt am Herzen positiv inotrop, chronotrop und bathmotrop. Durch die Steigerung des Herzminuten-

volumens kommt es zu einer Erhöhung des systolischen Blutdruckes, der der diastolische Druck meist nicht folgt. Die Gefäße des Gehirns werden nur wenig durch Adrenalin beeinflusst, so daß es nur bei Blutdrucksteigerungen druckpassiv zu einer Erhöhung der Hirndurchblutung kommt (LÜLLMANN).

Abhängigkeit der Reaktion von der Dosis

Nach kleinen, fast noch im physiologischen Bereich liegenden Dosen wird der periphere Widerstand gesenkt oder zumindest nicht vermehrt. Nach großen Adrenalindosen kommt es infolge einer Kontraktion aller Gefäße zu einer peripheren Widerstandserhöhung und damit auch zur Steigerung des diastolischen Druckes. Bei höheren Dosen kommt es durch Kontraktion des Muskulus dilatator pupillae zu einer Erweiterung der Pupille.

Eigene Versuchsergebnisse

Dosis: 0,025 ml/Tier

Gewicht der Kaninchen: 2,5 - 3 kg

Zahl der Kaninchen: 5

Zahl der Messungen: 15

Wirkung auf den arteriellen Blutdruck

Der arterielle Blutdruck betrug 103 ± 13 mmHg. Er stieg innerhalb von 10 ± 5 sec nach Injektion der Substanz um 14 ± 10 % an und erreichte den Ausgangswert nach 197 ± 40 sec. Nach 405 ± 79 sec wurde der Ausgangswert um 17 ± 8 % unterschritten.

Wirkung auf den intraokulären Druck

Der i.o. Druck betrug 25 ± 11 mmHg. Er stieg 13 ± 10 sec nach der Injektion um 45 ± 17 % an. Nach 169 ± 80 sec wurde der Ausgangswert wieder erreicht und nach 370 ± 113 sec wurde er um 31 ± 11 % unterschritten.

Zusammenfassung

Der prozentuale Anstieg bzw. Abfall der Druckkurven ist bei intraokulärem Druck und arteriellem Blutdruck signifikant verschieden. (Arterieller Blutdruck: intraokulärem Druck = 1:3). Der zeitliche Ablauf der Kurven ist synchron.

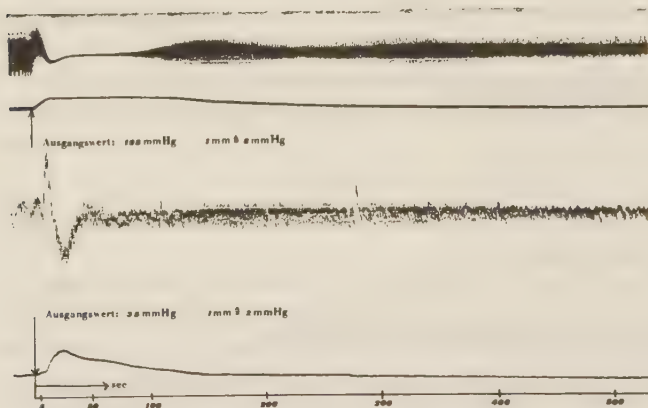


Abb. 5: Suprarenin Druckkurven

Ausgangswert des Augendruckes: 35 mmHg

Ausgangswert des arteriellen Blutdrucks:

105 mmHg

Effortil

Pharmakologie

1. Zusammensetzung

Effortil, das salzsaure Salz des 2-Äthylamino-1-(3-hydroxyphenyl)-äthanol, ist ein Verwandter des Adrenalins und gehört zur Gruppe der Sympathicomimetica (LÜLLMANN, GOTTSTEIN). Es findet vor allem bei Hypotonie, hypotonen Kreislaufregulationsstörungen und bei Kreislaufkollaps Verwendung.

2. Wirkung

Effortil zeichnet sich durch eine rasch einsetzende und langanhaltende blutdrucksteigernde Wirkung aus. Hervorstechendes Merkmal ist eine wesentliche Zunahme des Herzminutenvolumens, die vorwiegend durch Vergrößerung des Schlagvolumens zustande kommt. Außer einem Ansteigen des mittleren Blutdruckes wird eine Amplitudenverbreiterung beobachtet. Im Gegensatz zu vielen anderen Sympathicomimetica bewirkt Effortil die Blutdrucksteigerung nicht durch eine generelle Gefäßkonstriktion mit Erhöhung des peripheren Widerstandes, vielmehr ist ein Nebeneinander von Vasokonstriktion und Vasodilatation zu beobachten, das eine gute Durchblutung des Arteriolengebietes gewährleistet.

Die Tonisierung des venösen Kreislaufschenkels und die Entleerung der Blutdepots kommt im Anstieg des Venendruckes und in der Zunahme der zirkulierenden Blutmenge zum Ausdruck.

NIEDERMEIER fand eine Senkung des intraokulären Druckes, die er auf die tonisierende Wirkung auf die Aderhautgefäßmuskulatur zurückführt. Die Wirkungs-
dauer übertraf bei weitem die Aufenthaltsdauer.

3. Narkose und Effortilwirkung

Die für Barbituratnarkosen charakteristische Zentra-
lisation wird durch Effortil beseitigt.

Eigene Versuchsergebnisse

Dosis: 1 mg/Tier

Gewicht der Kaninchen: 2,5 - 2,75 kg

Zahl der Kaninchen: 5

Zahl der Messungen: 15

Wirkung auf den arteriellen Blutdruck

Der Ausgangswert betrug 115 ± 13 mmHg. 5 sec nach In-
jektion erfolgte ein Druckanstieg um 7 ± 4 %. Nach
 226 ± 50 sec wurde der Ausgangswert erreicht, der nach
 465 ± 202 sec um 7 ± 5 % unterschritten wurde.

Wirkung auf den intraokulären Druck

Der Ausgangswert betrug 32 ± 7 mmHg. 8 ± 4 sec nach
Injektion stieg der intraokuläre Druck um 49 ± 12 %.
Er erreichte den Ausgangswert nach 270 ± 134 sec und
fiel nach 510 ± 156 sec 16 ± 7 % unter den Ausgangs-
wert.

Zusammenfassung

Der maximale Druckanstieg verhält sich bei arteriellem Blutdruck zu Augendruck wie 1:7. Auch der zeitliche Ablauf ist signifikant verschieden. Der Ausgangswert wird bei beiden Kurven zu gleicher Zeit erreicht. Der nachfolgende Druckabfall ist bei beiden Kurven wiederum signifikant verschieden, der zeitliche Ablauf hingegen synchron, im Gegensatz zur zeitlichen Diskordanz beider Druckkurven beim maximalen Anstieg.

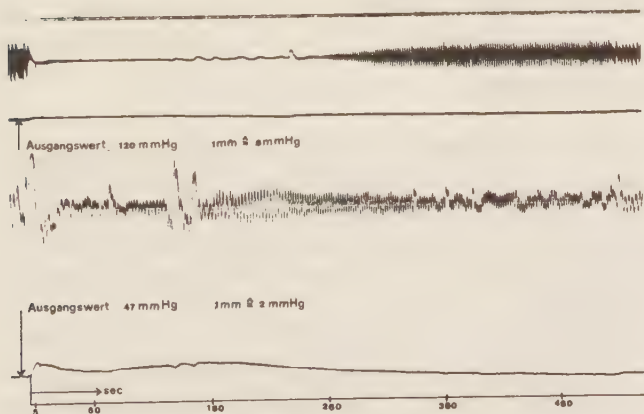


Abb. 6: Effortil Druckkurven
Ausgangswert des Augendruckes: 47 mmHg
Ausgangswert des arteriellen Blutdruckes: 120 mmHg

Lamuran
(Raubasin)

Pharmakologie

1. Zusammensetzung

Raubasin, ein Alkaloid, wurde aus Rauwolfia Serpentina dargestellt. Es wird in der Inneren Medizin zur Behandlung peripherer und zentraler Durchblutungsstörungen eingesetzt (KLEIN, EHRINGER und DEUTSCH, LEUTIGER). In der Augenheilkunde wurden bei der Behandlung okulärer Durchblutungsstörungen, insbesondere bei Optikomalazie, gute Ergebnisse erzielt (GENÉE).

2. Wirkungsmechanismus

Ein peripherer Wirkungsmechanismus kann auf Grund der nachgewiesenen antiadrenergischen Wirkung mit der damit verbundenen Hemmung der adrenergischen Gefäßinnervation angenommen werden. Außerdem spricht der Nachweis einer muskelgefäßdilatatorischen Komponente für einen peripheren Angriffspunkt.

Neue Beobachtungen über die Raubasinwirkung auf die Entlastungs- und Belastungsreaktion des Carotissinus sprechen auch für eine zentrale Wirkungsweise (KRONENBERG).

Durch den in der Peripherie lokalisierten Angriffspunkt kommt es zu einer allgemeinen Gefäßdilatation, die sich im Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes äußert. Die kompensatorische Zunahme des Herzminutenvolumens wirkt einem Abfall des arteriellen Blutdruckes entgegen, es kommt sogar zu einer mäßigen Vergrößerung der Amplitude.

Ungeklärt ist noch, ob das vermehrt benötigte Blut aus dem Restblut des Herzens geliefert wird, oder wie es die Tierversuche vermuten lassen, die Erhöhung des venösen Tonus sehr schnell zu einem Blutmehrangebot zum Herzen führt (DIETMANN, HOHNLOSER).

Wirkung auf den intraokulären Druck

Der Ausgangswert betrug 36 ± 8 mmHg. 23 ± 8 sec nach Injektion erfolgte ein Absinken des i.o. Druckes um 24 ± 8 %. In elf Fällen kam es danach zu einem kontinuierlichen Anstieg des Druckes, der Ausgangswert wurde jedoch nicht mehr erreicht. In vier Fällen wurde der Ausgangswert nach ca. 485 sec erreicht. Bei zwei Messungen wurde er um ca. +12 % überschritten.

Zusammenfassung

Der prozentuale maximale Abfall beider Drucke ist signifikant verschieden, ihr Zeitablauf ist synchron. Sehr unterschiedlich ist der weitere Kurvenverlauf. Beim Blutdruck wird der Ausgangswert im überwiegenden Teil der Messungen erreicht, in sechs Fällen bleibt er unerreicht, in drei Fällen wird er überschritten. Beim i.o. Druck bleiben die Werte beim überwiegenden Teil der Messungen unter dem Ausgangswert, bei vier Kurven wird er erreicht, bei zwei davon überschritten.

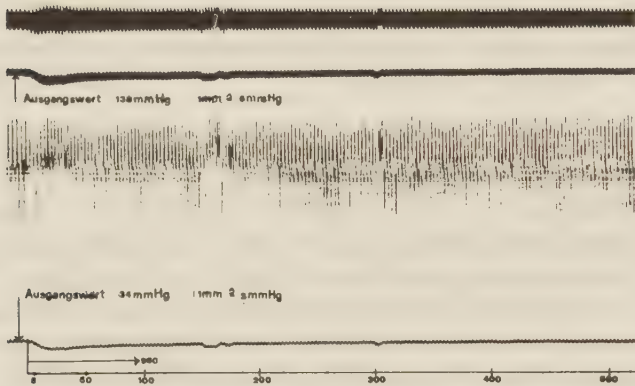


Abb. 7: Lamuran Druckkurven

Ausgangswert des Augendruckes: 34 mmHg

Ausgangswert des arteriellen Blutdruckes:

138 mmHg

Priscol-Ciba

Pharmakologie

1. Zusammensetzung

Priscol (s-Benzyl-imida-zolinum-hydrochloricum) ist ein aromatisches Imidazolin, das chemisch sowohl dem Histamin als auch dem Pilocarpin nahe steht (GLEES, EICHHOLZ). Es wird in fast allen Gebieten der Medizin zur Erweiterung der kleinen Gefäße verwendet.

2. Wirkung

Priscol bewirkt durch Beeinflussung peripherer Regulationsmechanismen eine Erweiterung der peripheren Gefäße der Haut und der sichtbaren Schleimhäute. Bei höheren Dosen findet sich gleichzeitig eine lang anhaltende Senkung des mittleren Blutdruckes. Im Gegensatz zum Histamin, das vornehmlich die Kapillaren erweitert, werden die kleinen arteriellen Gefäße beeinflusst (FANTA, GLEES).

Die Wirkung weist eine Abhängigkeit von der vegetativen Ausgangssituation auf. Bei typischen Vagotonikern wird nach intravenöser Applikation ein Absinken oder zumindest ein Gleichbleiben des Minutenvolumens gefunden, während bei Normotonen meist ein Anstieg erfolgt (SIEBEK).

3. Narkose und Prisolwirkung

Am narkotisierten Tier bewirkt das Benzylimidazolin im allgemeinen eine Blutdrucksenkung (MEIER und MÜLLER).

Eigene Versuchsergebnisse

Dosis: 4 mg/Tier

Gewicht der Kaninchen: 2,25-2,75 kg

Zahl der Kaninchen: 5

Zahl der Messungen: 17

Wirkung auf den arteriellen Blutdruck

Der Ausgangswert betrug 128 ± 12 mmHg. Innerhalb von 20 ± 7 sec nach Injektion der Substanz erfolgte ein Abfall des arteriellen Blutdruckes um 11 ± 9 %. Der Ausgangswert wurde nun innerhalb von 204 ± 137 sec wieder erreicht und nur in zwei Fällen unterschritten. In einem Fall wurde er dann nochmals überschritten.

Wirkung auf den intraokulären Druck

Der Ausgangswert betrug 35 ± 5 mmHg. 25 ± 10 sec nach Injektion kam es zu einem Abfall des i.o. Druckes um 15 ± 8 %. Der Ausgangswert wurde nach 325 ± 130 sec wieder erreicht.

Zusammenfassung

Die Höhe des prozentualen Abfalles bei arteriellem Blutdruck ind i.o. Druck ist nicht signifikant verschieden. Der zeitliche Ablauf ist synchron.

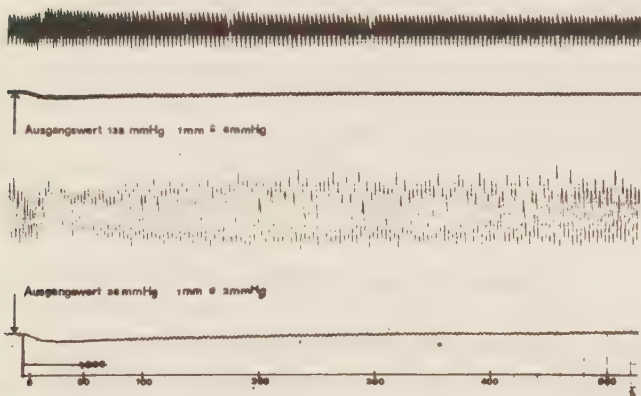


Abb. 8: Prisol Druckkurven
Ausgangswert des Augendruckes: 36 mmHg
Ausgangswert des arteriellen Blutdruckes:
138 mmHg

Catapresan

Pharmakologie

1. Zusammensetzung

Catapresan(2-(2,6,-Dichlorphenylamino)-2imidazolinhydrochlorid), eine synthetisierte Imidazolinverbindung, findet in der Inneren Medizin zur Behandlung der Hypertonie Verwendung und wird neuerdings in der Augenheilkunde zur Senkung des intraokulären Druckes verwendet (HASSLINGER, HEILMANN, MAKABE).

2. Ausscheidung

65 % der applizierten Substanz werden im Harn, 22 % in den Faeces eliminiert. Über die Hälfte der im Harn ausgeschiedenen Substanz ist unverändert, der Rest wird hydroxyliert oder als Konjugat ausgeschieden (DECKERS, REHBINDER).

3. Wirkungsmechanismus

Catapresan löst im Tierversuch nach intravenöser Injektion eine biphasische Blutdruckreaktion aus: Einem initialen kurzdauernden Blutdruckanstieg folgt eine langdauernde Drucksenkung mit Bradycardie und Hemmung von pressorischen Kreislaufreflexen.

Die Drucksteigerung wird als sympathicomimetische, vaso-konstriktorische Wirkung betrachtet. Sie ist als "direkte" Wirkung auf die Rezeptoren anzusehen, da sie

auch nach Entleerung der Noradrenalinspeicher auftritt.

Die Drucksenkung wird auf eine Hemmung des sympathischen Vasomotorenzentrums zurückgeführt, da die Injektion kleinster Dosen der Substanz (1 g/kg) in die Cisterna cerebellomedularis sofort zu starker Blutdrucksenkung, Bradycardie und zur Dilatation der Milz führten (KOBINGER und HOEFKE).

4. Narkose und Catapressanwirkung

Der sympathische Ausgangstonus der Widerstandsgefäße muß in der Narkose als herabgesetzt betrachtet werden. Dadurch kommt es zu keiner Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes. Die Blutdrucksenkung kann durch eine Verminderung des Herzminutenvolumens und der Herzfrequenz erklärt werden.

5. Abhängigkeit der Reaktion von der Dosis

Die Größe der Blutdrucksenkung und der Frequenzabnahme ist vom Logarithmus der Dosis abhängig. Bei Dosen von 100 g/kg hielt bei Katzen die drucksteigernde Komponente lange an, ging aber später meistens in eine Drucksenkung über.

Die sigmoidförmige Verlaufsform der Dosis-Wirkungskurve beim Kaninchen läßt zumindest beim Kaninchen an einen kompetitiven Verdrängungsmechanismus denken.

Eigene Versuchsergebnisse

Dosis: 75 g/Tier

Gewicht der Kaninchen: 2,5 kg

Zahl der Kaninchen: 5

Zahl der Messungen: 15

Wirkung auf den arteriellen Blutdruck

Der Ausgangswert betrug 90 ± 10 mmHg. 14 ± 6 sec nach Injektion erfolgte ein Anstieg um 20 ± 5 %. Nach 283 ± 210 sec wurde der Ausgangswert wieder erreicht und nach 570 ± 248 sec um 10 ± 3 % unterschritten.

Wirkung auf den intraokulären Druck

Der Ausgangswert betrug 30 ± 19 mmHg. Er erhöhte sich 14 ± 6 sec nach Injektion um 34 ± 10 %. Der Ausgangswert wurde nach 357 ± 211 sec wieder erreicht und nach 700 ± 141 sec um 13 ± 8 % unterschritten.

Zusammenfassung

Der maximale prozentuale Druckanstieg verhält sich signifikant verschieden (art.Blutdruck: i.o.Druck = 1:2). Der zeitliche Ablauf ist dabei synchron. Der weitere Verlauf der Druck- und Zeitkurven weist keine signifikanten Unterschiede auf.

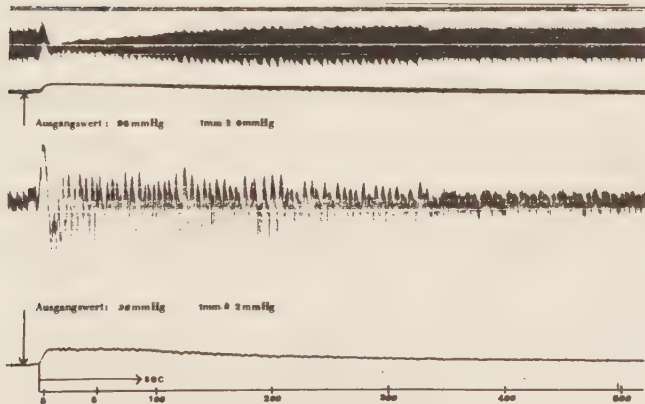


Abb. 9: Catapresan Druckkurven
Ausgangswert des Augendruckes: 36 mmHg
Ausgangswert des arteriellen Blutdruckes: 96 mmHg

Coffein

Pharmokologie

1. Zusammensetzung

Coffein (1,3,7-Trimethyl-2,6-Dioxypurin) ist ein in der Natur vorkommender Purinkörper mit pharmakologischer Wirkung, der auch synthetisch hergestellt wird. Er findet weite Verbreitung in Genußmitteln wie Kaffee und Tee und wird auch in der Medizin zu therapeutischen Zwecken verwendet.

2. Wirkung

Die pharmakologische Wirkung erstreckt sich im Zentralnervensystem vor allem auf die Hirnrinde. Bei höheren Dosen kommt es zu einer Erregung vegetativer Zentren, insbesondere des Gefäß- und Atemzentrums. Das Herz wird im Sinne einer ausgeprägten positiv inotropen Wirkung beeinflusst, die Gefäße des Gehirns, des Herzens, der Niere und der Haut werden erweitert (LÜLLMANN und KUSCHINSKY, LEYDHECKER, KOLB).

3. Resorption und Abbau

Coffein wird schnell und vollständig vom Magen- Darm-Kanal resorbiert. Der Abbau erfolgt durch Demethylierung oder durch Oxydierung zu Harnsäure. Ein Teil wird

bis zum Harnstoff abgebaut. Nur eine unbedeutende Menge wird unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Eigene Versuchsergebnisse

Dosis: 50 mg/tier

Gewicht der Kaninchen: 2-2,75 kg

Zahl der Kaninchen: 5

Zahl der Messungen: 14

Wirkung auf den arteriellen Blutdruck

Der Ausgangswert betrug 101 ± 21 mmHg. Er sank 25 ± 8 sec nach Injektion um 49 ± 21 % und erreichte nach 157 ± 223 sec den Ausgangswert. In 3 Fällen wurde er nach 200 ± 240 sec um 18 ± 14 % überschritten.

Wirkung auf den intraokulären Druck

Der Ausgangswert betrug 43 ± 9 mmHg. Er wurde 23 ± 11 sec nach der Injektion um 36 ± 12 % unterschritten. Der Ausgangswert wurde nur in vier Fällen nach 110 ± 44 sec erreicht. In den übrigen Fällen lagen die Werte 15 Minuten nach der Injektion noch unter dem Ausgangswert. Der Ausgangswert wurde in keinem Fall überschritten.

Zusammenfassung

Die Minima des arteriellen Blutdruckes und des i.o. Druckes sind signifikant verschieden, ihr Zeitablauf ist hingegen synchron. Im Gegensatz zur Blutdruckkurve, die nach ca. 5 Minuten den Ausgangswert wieder erreicht, weist die Augendruckkurve einen protrahierten Verlauf auf. Sie erreicht von 4 Ausnahmen abgesehen, den Ausgangswert nicht mehr.

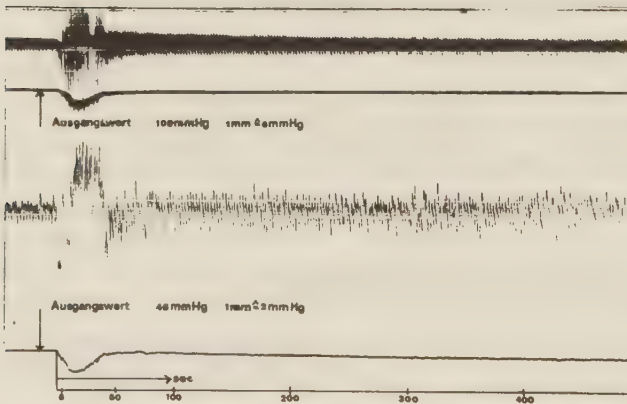


Abb. 10: Coffein Druckkurven
Ausgangswert des Augendruckes: 46 mmHg
Ausgangswert des arteriellen Blutdruckes: 108 mmHg

C) Diskussion der Versuchsergebnisse

I. Methode der Druckmessungen

1. Vorteile der Methode

Das Verhalten von Augendruck und Blutdruck kann gleichzeitig, mit großer Genauigkeit über beliebig lange Zeit aufgezeichnet werden. Der große Linearitätsbereich, die hohe Resonanzfrequenz und die Überbrückung langer Wege durch elektrische Impulse machen das Gerät zur Messung physiologischer Drucke und Druckschwankungen besonders geeignet.

2. Nachteile der Methode

- a) Da für den Versuch Analgesie und völlige Unbeweglichkeit des Versuchstieres Voraussetzung sind, können die Messungen nur in Narkose durchgeführt werden. Das verwendete Narkotikum (Nembutal) bewirkt, wie alle Barbiturate, eine Senkung des Augendruckes und die Zentralisation des Blutdruckes.
- b) Das Einführen der Kanüle in die Vorderkammer kann zu einer Reizung der Iris, zur Zerstörung der Vorderkammer oder zum Abfließen von Kammerwasser führen.

II. Experimentelle Erzeugung des Glaukoms

Da die Hauptursache des Primärglaukoms in einer Erhöhung des Abflußwiderstandes gesehen wird, wurde nach einer Methode gesucht, die Abflußwege zu blockieren. Die Blockade sollte ohne größeren Eingriff zu erzeugen sein und während der Dauer des Versuches bestehen bleiben. Es bot sich daher die von NIESEL beschriebene Injektion von 0,1 ml Tusche in die Vorderkammer an.

NIESEL fand, daß das Verhalten der Aderhautdurchblutung und die kompensatorischen Gegenregulationen unabhängig davon sind, ob die Erhöhung des Augendruckes manometrisch über die vordere Augenkammer, durch Gewichtsbelastung oder durch Erhöhung des Abflußwiderstandes für das Kammerwasser bewirkt wird.

Die Erhöhung des intraokulären Druckes führt zu einer Verminderung der Aderhautdurchblutung, deren Höhe vom Maß der Druckerhöhung abhängig ist.

Wenn eine gleichzeitige Hyperämie des Kaninchenauges vermieden wird, führt die Erhöhung des Abflußwiderstandes nicht zu einer extremen Drucksteigerung.

III. Die Einwirkung kreislaufaktiver Pharmaka auf das Glaukomaug

Kreislaufaktive Pharmaka können den Augendruck auf zweifache Weise beeinflussen:

1. Als Folge einer Blutdruckänderung
2. Durch direkte Wirkung auf das Auge

1. Augendruckänderungen infolge einer Blutdruckänderung

Eine Parallelität des Verhaltens von Blutdruck und Augendruck wurde schon vor langer Zeit beobachtet und bereits vielfach beschrieben. Als Bindeglied zwischen beiden Drucken wird die Aderhautdurchblutung betrachtet. Nach WESSELY macht das Auge jede Blutdruckänderung mit, wenn das Auge nicht direkt vom Versuch betroffen ist. Eine Steigerung des intraokulären Druckes tritt dann auf, wenn die Erhöhung des Blutdruckes auf einer Vermehrung des Herzminutenvolumens beruht.

2. Direkte Wirkung auf das Auge

Bei der direkten Wirkung auf den Augendruck kommen vor allem drei Faktoren zur Wirkung:

- a) Veränderung des Abflußwiderstandes durch Änderung des venösen Tonus.
- b) Hemmung der Kammerwasserproduktion.
- c) Organspezifische Mehrdurchblutung von Gehirn und Aderhaut. Das Glaukomaug zeigt im Gegensatz zum normalen Auge mit zunehmendem Druck ausgeprägtere Druckschwankungen.

IV. Eigene Versuchsergebnisse

1. Druckverhalten bei Injektion pressorischer Pharmaka

Die Injektion der pressorischen Pharmaka führte stets zu einem Anstieg beider Drucke. Der prozentuale Anstieg des Augendruckes war dabei um das Drei- bis Siebenfache höher als der des arteriellen Blutdruckes.

Der prozentual höhere Anstieg des Augendruckes wurde auch von SALLMANN beschrieben. ASCHER, SCHMID und SALLMANN fanden ein verzögertes Ansteigen des Augendruckes.

WESSELY, ASCHER und PAU betrachten die Schwankungen des intraokulären Druckes im Wesentlichen als Funktion von Änderungen des Blutdruckes.

Bei Hypertensin und Suprarenin waren der zeitliche Ablauf des Anstieges und das Wiedererreichen des Ausgangswertes synchron. Nach der Rückkehr zum Ausgangswert trat bei Suprarenin ein signifikant verschiedener Abfall beider Drucke auf, wobei der prozentuale Abfall des Augendruckes stets signifikant stärker war. Bei Hypertensin war nur ein Abfall des intraokulären Druckes festzustellen, während der arterielle Blutdruck nach Erreichen des Ausgangswertes keinen Schwankungen mehr unterlag.

Die Versuchsergebnisse von Hypertensin stehen in Einklang mit Versuchsergebnissen von FÜLGRAFF, BICKERTON und BUCKLEY, von NITSCHKOFF und von EAKINS und NIESEL.

Suprarenin ist in der Glaukombehandlung erprobt. Normalisierung des erhöhten Augendruckes in 50 % und mehr fanden ARGALIAS, FECHNER, FRITZ, HILSDORF und MARXER. STEIN beschreibt beim Menschen eine mittlere Drucksenkung um 24,1 %. MAKABE fand den Abfall des intraokulären Druckes bei Glaukompatienten etwas ausgeprägter als beim Normalen.

Suprarenin senkt bei lokaler Applikation die intraokuläre Tension durch Verminderung der Produktion und durch Verbesserung des Abflusses von Kammerwasser (HILSDORF und MARXER, BETTMANN, MAKABE, SALLMANN). WESSELY spricht von drei Faktoren, die nach i.v. Injektion am Kaninchenauge in Konkurrenz treten sollen:

1. Die allgemeine blutdrucksteigernde Wirkung
2. Die lokale Vasokonstriktion
3. Die Kontraktion der glatten Orbitalmuskulatur

Wir konnten die drei von WESSELY beschriebenen Reaktionstypen nicht beobachten.

Bei Arterenol und Effortil lag das Maximum des arteriellen Blutdruckes zeitlich signifikant früher als das des intraokulären Druckes. Bei Arterenol kehrte der Blutdruck signifikant früher auf den Ausgangswert zurück, wohingegen der Ausgangswert bei Effortil von beiden Drucken zur selben Zeit erreicht wurde. Der nach Erreichen des Ausgangswertes auftretende Abfall beider Drucke war signifikant verschieden, wobei der prozentuale Abfall des Augendruckes stets signifikant stärker war.

BONOMI und PRIJOT fanden beim Menschen bei lokaler Anwendung von Arterenol eine Senkung des intraokulären Druckes, die sie zu 40 % auf eine Verringerung des Abflußwiderstandes, zu 60 % auf eine geringere Kammerwasserproduktion zurückführen.

KLEINERT fand nach mehrmaliger Instillation von 1%-iger Effortillösung eine Normalisierung des intraokulären Druckes bei Glaukompatienten. Bei Instillation einer 3%igen Effortillösung beim glaukomatösen Auge fand NIEDERMEIER eine Senkung des Druckes um 10 - 15 mmHg und mehr, die über einen Zeitraum von 24 Stunden anhielt.

2. Druckverhalten bei Injektion dilatatorischer Pharmaka

Das Verhalten der Drucke nach Injektion dilatatorischer Pharmaka wies stärkere Unterschiede auf als nach Injektion pressorischer Pharmaka.

Catapresan glich in seinem Verhalten den pressorischen Pharmaka. Der prozentuale Anstieg des arteriellen Blutdruckes war signifikant verschieden zu dem des Augendruckes (1:2). Der zeitliche Ablauf des Anstieges und das Erreichen des Ausgangswertes waren synchron. Der prozentuale Abfall zeigte im Gegensatz zu den pressorischen Pharmaka keine signifikanten Unterschiede, der zeitliche Ablauf war wiederum synchron. Der biphasische Verlauf der Blutdruckkurve bei Catapresan im Tierversuch wurde in analoger Weise von KOBINGER, HOEFKE und HEILMANN beschrieben.

Beim Menschen kommt es zu einer verzögert einsetzenden Senkung des Blutdruckes und des intraokulären Druckes, mit einem Minimum nach 30-240 Minuten (MAKABE). Bei höherem Ausgangswert kann eine stärkere Senkung des intraokulären Druckes erwartet werden (MAKABE). HASSLINGER fand bei Glaukompatienten eine Senkung des intraokulären Druckes um durchschnittlich 13,9 %. Ein biphasischer Kurvenverlauf wurde beim Menschen nie beobachtet.

Bei Lamuran fand sich ein signifikant stärkeres Abfallen des intraokulären Druckes. Der zeitliche Ablauf war synchron, der weitere Kurvenverlauf zeigte keine einheitlichen Reaktionen.

Beim Menschen finden sich keine gravierenden Änderungen des Blutdruckes und der Pulsfrequenz (EHRINGER, LEUTIGER). Bei Versuchstieren, insbesondere bei narkotisierten Tieren hat Raubasin eine mehr oder weniger stark ausgeprägte blutdrucksenkende Wirkung, deren Ausmaß vom Zustand des Tieres, der Dosis und der Tiefe der Narkose abhängig ist (KRONENBERG).

Bei Priscol zeigte der prozentuale Abfall der Drucke und der zeitliche Verlauf der Kurven keine signifikanten Unterschiede.

Die Blutdrucksenkung wird auch von MEIER R. und MÜLLER R., von GLEES, FANTA und SIEDEK beschrieben. GLEES und FANTA fanden hingegen keine Senkung des intraokulären Druckes. HOANG-XUAN-MAN und BAILLART fanden bei Glaukompatienten nach mehrtägiger Applikation von Priscol ein Absinken des intraokulären Druckes.

Bei Coffein fielen der arterielle Blutdruck und der Augendruck ab, der prozentuale Abfall des arteriellen Blutdruckes war signifikant stärker als der des intraokulären Druckes. Die Blutdruckkurve erreichte den Ausgangswert, während die Augendruckkurve einen protrahierten Verlauf aufwies und nur in wenigen Fällen den Ausgangswert erreichte. Trotz der Erregung des Gefäßzentrums steigt der Blutdruck nicht an, weil auf Grund eines peripheren Angriffes die Gefäße von Haut, Niere und Herz erweitert werden (LÜLLMANN und KUSCHINSKY). WESSELY fand nur bei wiederholter Anwendung von Coffein eine Senkung des Blutdruckes. RICKLEFS und GRÄBER fanden beim Menschen keinen signifikanten Anstieg des intraokulären Druckes auf therapeutische Dosen von Coffein. Die Aussagekraft des Coffein-Provokationstestes wurde bereits 1955 von LEYDHECKER in Frage gestellt. WESSELY fand bei wiederholter Anwendung von Coffein eine gegensinnige Reaktion: Ein Ansteigen des Augendruckes bei sinkendem Blutdruck.

D) Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Wirkung kreislaufaktiver Pharmaka auf das Glaukomauge. Verwendung fanden folgende Pharmaka:

Hypertensin
Suprarenin
Effortil
Lamuran
Priscol
Catapresan
Coffein

Die Ergebnisse der Untersuchungen erfuhren eine statistische Analyse.

Bei den pressorischen Pharmaka wurde ein biphasischer Verlauf festgestellt. Nach anfänglichem Anstieg beider Drucke, bei dem der des Augendruckes stets ausgeprägter war, kam es zu einem Abfall beider Drucke unter den Ausgangswert, wobei der Abfall des intraokulären Druckes signifikant stärker war als der des Blutdruckes.

Das Druckverhalten nach Injektion von dilatatorischen Pharmaka war sehr unterschiedlich. Catapresan verhielt sich in seiner ersten Wirkungsphase wie ein pressorisches Pharmakon, mit signifikant stärkerem Anstieg des Augendruckes. Nach Erreichen des Ausgangswertes kam es zu einem Abfall beider Drucke, der jedoch keine signifikanten Unterschiede aufwies. Bei Lamuran fand sich

ein signifikant stärkeres Abfallen des intraokulären Druckes, bei Priscol hingegen zeigte der prozentuale Abfall beider Drucke keine signifikanten Unterschiede.

Coffein bewirkte ein Absinken beider Drucke, mit signifikant stärkerem Abfall des arteriellen Blutdruckes, der jedoch bald den Ausgangswert erreichte. Der Augen-
druck hatte den Ausgangswert 15 Minuten nach der Injektion nicht wieder erreicht.

E) Literatur

- ACCARDI V. et
G. FONTANA : Effetti della Colorazione vitale
: sulla tensione endoculare, dia-
metro pupillare, tassa albuminoi-
dea ed indice di refrazione dell'-
umore aqueo. Boll.D'Oculistica 11,
1-23, 1932
- ARGALIAS A. : Die Wirkung von 1-Adrenalin bei
: Glaukomanfällen. Arch.Soc.Oph-
thal. Grèce Nord 15:167-172,
1966
- ASCHER, K.W. : Über die Beziehungen zwischen
: Augeninnendruck und Bulbusvolu-
men. Klin.Mschr.Augenheilk.
91:208, 1933
- BAILLIART J-P. : Tension oculaire et hypertension
: arterielle. Revue du Practicien,
14,21:2643-2651, 1964
- BECKER B. und
M.A. CONSTANT : The facility of aqueous outflow.
: Arch.Ophth.,Chicago, 55:305,
1956
- BETTMANN J.W.jr. : Venous pressure opposing aqueous
: outflow in patients with and
without chronic open-angle glau-
coma. Invest.Ophthal.5; 624-635,
1966
- BICKERTON, R.K. und
J.P. BUCKLEY : Evidence for a Central Mechanis-
: ma in Angiotensin Induced Hyper-
tension. Proc.Soc.exp.Biol.Med.
106, 4:834-836, 1961
- BOCK, K.D. : Angiotensin, Pharmakologie und
: klinische Anwendung. Heidelberg,
Hüthig 1966, S. 79
- BONOMI, L. : Sull'azione della nor-adrenalina
: sull'occhio umano normale.
Minerva oftalmologica, Torino,
7:147-149, 1965
- COLLINS, C.C.,
LOEB, D.R. : Hemodynamic influence on intra-
: ocular pressure. Invest.Ophthal.
6,6:666, 1967

- COMBERG, D. und
A. PILZ : Der Augendruck als Faktor des
: Venendruckes. Ber.dtsch.opth.
Ges. 63:332, 1960
- DECKERS, W. und
REHBINDER, D. : Resorption, Verteilung, Aus-
: scheidung und Metabolismus von
Catapresan. Hochdrucktherapie,
Georg Thieme Verlag Stuttgart,
S. 17, 1968
- DESVIGNES P. : Sur la pathogénie du glaucome;
: approche d'une théorie enzyma-
tique. Arch.Ophthal.(Paris), 27;
105-122, 1967
- DIETER, W. : Über den Zusammenhang zwischen
: osmotischem Druck, Blutdruck,
insbesondere Kapillardruck und
Augendruck nach neuen experimen-
tellen und klinischen Untersuchun-
gen. Arch.Augenheilk. 96:179,
1925
- DIETMANN, K. : Die Förderung der Organdurchblu-
: tung durch Raubasin. Arzneimit-
tel-Forschung, 17:969, 1967
- EAKINS, K. : Effect of Angiotensin on Intra-
: ocular Pressure. Nature, 202,
4934:813-814, 1964
- EHRINGER, H. und
E. DEUTSCH : Die Wirkung von Raubasin auf die
: Extremitätendurchblutung. Zeit-
schrift für Kreislaufforschung,
56:831, 1967
- EISENLOHR, S.E.,
M.E. LANGHAM,
A.E. NAUMENEE : Manometric studies of the pres-
: sure volume relationship in li-
ving and enucleated eyes of in-
dividual human subjekts.
Brit.J.Ophthal., 46,9:536-548,
1962
- FANTA, H. : Die Wirkung des Priscol auf das
: gesunde und kranke Auge.Graefes
Arch.Ophthal. 149:199-219, 1949
- FECHNER, .P.U. : Further experiences with adre-
: naline eye drops in therapy of
glaukoma. Klin.Mbl.Augenheilk.
154:19-31, 1969

- FRITZ, A. : Der Kammerwasserabfluß und der uveale Blutzufuß, 2 Faktoren, die das Primärglaukom bestimmen. Bull.Soc.belge Ophth. 143:701-714, 1966
- FÜLGRAFF, G. : Angiotensin.Med.Welt, 20, 17 : 1001-1006, 1969
- GENÉE, E. : Bericht über die Behandlung von okulären Durchblutungsstörungen mit Raubasin. Med.Welt, 19, 1773-1781, 1968
- GENÉE, E. : Über die Behandlung okulärer Durchblutungsstörungen mit Lamuran. Klin.Mbl. Augenheilk., 155:850-854, 1969
- GLEES, M. : Über die Wirkungen eines neuartigen Imidazolins (Priscol-Ciba) auf das Auge. Graefes Arch. Ophthal. 140, 3:497-501, 1939
- GOTTSTEIN, U. : Der Hirnkreislauf unter dem Einfluß vasoaktiver Substanzen. Dr. Alfred Hüthig-Verlag, Heidelberg 1962
- GRAEBER, W. : Zur Wirkung des Coffeins auf den intraokulären Druck bei operativ oder konservativ eingestelltem Glaukoma chronikum simplex. Klin.Mbl.Augenheilk., 152:357-565, 1968
- GROSS, F. H. BRUNNER u. ZIEGLER : Recent Progress in Hormone Research 21:119, 1965. Renin-Angiotensin System, Aldosterone and Sodium Balance.
- HASSLINGER, C. : Catapresan- ein neues augendrucksenkendes Medikament. Klin. Mbl. Augenheilk., 154:95-105, 1969
- HEILMANN, K. : Catapresan und Catapresan-Kombinationen in der Glaukombehandlung. Sitzungsbericht der 120. Versammlung des Vereins Rhein.-Westf. Augenärzte 1969
- HETLAND-ERIKSEN, J. : On Tonometry. Acta Ophthal., Kbh., 44,I,5-II, 1966

- HILSDORF und MARXER : Adrenalin-Augentropfen in der Glaukombehandlung.
- HOANG-XUAN-MAN et Paris med., 35:28, 1945
BAILLIART :
- HOHNLOSER, E. : Kreislaufanalytische Untersuchungen unter der Einwirkung des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin. Arzneimittel-Forschung, 17:967, 1967
- KLEIN, H. : Zum Nachweis medikamentöser Effekte auf die Hirndurchblutung. Die Medizinische Welt, 2021, 1967
- KLEINERT : Die Mangeldurchblutungshypothese der glaukomatösen Augendrucksteigerung und ihre therapeutische Bedeutung. Klin. Mbl. Augenheilk., 127:29-39, 1955
- KOBINGER W. und W. HOEFKE : Pharmakologische Wirkungen des 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorids, einer neuen antihypertensiven Substanz. Arzneimittel-Forschung, 16:1038-1050, 1966
- KOBINGER W. und W. HOEFKE : Pharmakologische Untersuchungen über Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus eines neuen Hochdruckmittels. Hochdrucktherapie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968
- KOLB H. : Über die Wirkung von coffeinhaltigem, coffeinfreiem Kaffee und Wasser auf das glaukomkranke Auge. Klin. Mbl. Augenheilk., 121:524, 1952
- KRONENBERG G. : Pharmakologie des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin. Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie, 233:72-97, 1958
- KUSCHINSKY G. und H. LÜLLMANN : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967
- LEUTIGER H. : Therapeutische Erfahrungen mit Raubasin bei peripheren und cerebralen Durchblutungsstörungen. Die Therapiewoche, 17:1258, 1967

- LEYDHECKER W. : Influence of coffee upon ocular tension. Am.J.Ophthal., 39:700-705, 1955
- LUNTZ M.H. : Experimental glaucoma in rabbits. Am.J.Ophth., 61:665, 1966
- MAKABE R. : The effect of 1% 1-adrenaline borate on the intraocular tension in normal and glaucomatous eyes. Klin.Mbl.Augenheilk., 155:88-94, 1969
- MAKABE R. : Einfluß von Catapresan auf dem Ophthalmica- und Augeninnendruck. Hochdrucktherapie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968
- MAKABE R. : Ophthalmologische Untersuchungen mit Dichlorphenylaminoimidazolin. Dtsch.med.Wschr., 91:1686-1688, 1966
- MEIER R. und
MÜLLER R. : Gefäßwirkung des neuen Imidazolin-derivates. Schweizerische Med. W Wschr. 69,50:1271, 1939
- NIEDERMEIER S. : Zur Frage der lokalen medikamentösen Behandlung des Primärglaukoms. Graefes Arch.Ophth., 161:71-80, 1959
- NIESEL P. : Messungen von experimentell erzeugten Änderungen der Aderhautdurchblutung bei Kaninchen. Karger, Basel 1962
- NITSCHKOFF : Vergleichende Untersuchungen über die Blutdruckreaktionen auf exogenes Angiotensin II bei experimenteller nephrogener und neurogen interozeptiver Hypertonie an der Ratte. Dtsch.Gesundheitswesen, 24,51:2401-2408, 1969
- ORBAN T., J. HANICH,
K. VERLE : Neue Anschauung des Pathomechanismus des Glaukomanfalls. Klin. Mbl. Augenheilk., 149; 847-858, 1966
- PAU H. : Glaukombelastung durch Steigerung des Blutdruckes. Klin.Mbl.Augenheilk., 125:45, 1954

- PRIESTLY B.S. : Boll.Ocul., 47,652-669, 1968
- RAPOPORT S.M. : Medizinische Biochemie, VEB
Verlag Volk und Gesundheit,
Berlin, 1966
- RICKLEFS G. : Klin.Mbl.Augenheilk., 154,
546-551, 1969
- RODENHÄUSER, J.H. : Uveadurchblutung und Augeninnen-
druck. 42.Beiheft der Klin.Mbl.
Augenheilk., Stuttgart: Enke
1963
- RUSKELL, G.L. : Arch.Ophth., 66:861, 1961
- SALLMANN L. : Studies on the effect of noradre-
naline and adrenaline on the eye.
Am.J.Ophth., 36, 91,1953
- SCHÜMANN, H.J. und : Untersuchungen zum Wirkungsmecha-
GÜTHER, W. : nismus von Angiotensin am isolier-
ten Aortenpräparat und am Blut-
druck von Ratten und Meerschwein-
chen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.
Pharmak.exp.Path., 256,2;169-182,
1967
- SIEDEK : Wien.Arch.klin.Med., 30:197, 1937
- SPIERS, F. und : Cholinesterase activities in plas-
P. JUUL : ma and erythrocytes in glaukoma
patients. Acta ophth.(Kbh),
45:127-131, 1967
- STEIN, H.J. : Über den Einfluß von adrenalin-
haltigen Augentropfen auf den
intraokulären Druck bei normalen
und an Glaukom erkrankten Augen.
Klin.Mbl.Augenheilk., 149:725-
736, 1966
- SUDA, K., : Relationship between intraocular
Y. INOUE, K.GYOTOKU, : pressure and osmotic pressure,
T. KATSUYA : both of serum and aqueous humor
after administration of osmotic
agents. Acta Soc.Ophthal.Jap.,
70; 906-914, 1966
- WALLACE J.M. : Hemodynamic effects of angioten-
sin during surgical anaesthesia.
Amer.Heart J., 73, 3:326-333,
1967

- WEEKERS, R.,
M. GILSON, E. PRIJOT : Etude comparative des effets
de diverses amines sympaticom-
métiques sur la pression ocu-
laire. Arch.Ophthal., 21; 545,
1961
- WEINSTEIN, P. : Zirkulation und Glaukom. Klin.
Mbl.Augenheilk. 146, 1:124,
1965
- WESSELY, K. : Experimentelle Untersuchungen
über den Augendruck, sowie über
qualitative und quantitative Be-
einflussung des i.o. Flüssig-
keitswechsels. Arch.Augenheilk.,
60:1-48 und 97-160, 1908
- WESSELY, K. : Die Beziehung zwischen Augen-
druck und allgemeinem Kreislauf.
Arch.Augenheilk., 83:99, 1918

An dieser Stelle möchte ich meinem hoch-
verehrten Lehrer, Herrn Privatdozent Dr.
E. Genée, Oberarzt der Universitäts-Augen-
klinik Erlangen-Nürnberg für die freundliche
Überlassung des Themas und Herrn Professor
Dr. E. Schreck, Direktor der Klinik, für
die großzügige Bereitstellung des Arbeits-
platzes meinen ergebensten Dank aussprechen.

Lebenslauf

Ich, Bergit Goßner, wurde am 28.12.1946 in Dillingen als einziges Kind der Eheleute Vitus Goßner und Getrud Goßner, geborene Singer, geboren. Mein Vater ist Rektor, meine Mutter Oberlehrerin an der Oststadtschule in Neu-Ulm.

Von 1953 - 1958 besuchte ich die Volksschule in Neu-Ulm und anschließend das Mädchen-Gymnasium in Ulm bis zu meiner Reifeprüfung am 8.10.1966.

Zu Beginn des Wintersemesters 1966/67 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg für das Studienfach Medizin. Im Monat März 1969 legte ich das Physikum ab.

Während des klinischen Teils meiner Ausbildung famulierten ich in der

Universitäts-Augenklinik in Erlangen,
Universitäts-Hautklinik in Erlangen,
Inneren Abteilung der Universitätsklinik in Ulm,
Chirurgischen Abteilung der Universitätsklinik
in Djakarta/Indonesien.

Am 27.7.1972 beendete ich mein Studium mit der Ärztlichen Prüfung.

Ich beabsichtige, mich nach meiner Approbation als Fachärztin für Innere Medizin zu spezialisieren.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990